



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 56 249 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 38/17
C 07 K 14/435

②① Aktenzeichen: 101 56 249.7
②② Anmeldetag: 15. 11. 2001
④③ Offenlegungstag: 28. 5. 2003

DE 101 56 249 A 1

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Wunder, Frank, Dr., 42115 Wuppertal, DE;
Ellinghaus, Peter, Dr., 42113 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Regulation der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase 9A

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung von PDE9A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronaren Herzkrankheiten, insbesondere stabile und instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Myokardinfarktprophylaxe, plötzlicher Herztod, Herzinsuffizienz sowie Bluthochdruck, peripherer Durchblutungsstörungen und der Atherosklerose.

DE 101 56 249 A 1

- [0001]** Die Erfindung betrifft die Verwendung von PDE9A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronaren Herzkrankheiten, insbesondere stabiler und instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, Myokardinfarktprophylaxe, plötzlichem Herztod, Herzinsuffizienz, sowie Bluthochdruck und den Folgen der Atherosklerose.
- [0002]** Das Herz benötigt als unablässig arbeitender Hohlmuskel zur Deckung seines Energiebedarfs eine besonders intensive Versorgung mit Sauerstoff. Versorgungsstörungen betreffen daher in erster Linie den Sauerstofftransport, der bei verminderter Anpassungsfähigkeit der Durchblutung unzureichend sein kann. Eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs kann nur durch eine Zunahme der Herzdurchblutung abgedeckt werden.
- [0003]** Bei koronaren Herzkrankheiten wie stabile und instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, plötzlichem Herztod, sowie den Folgen der Atherosklerose ist eine ausreichende Durchblutung von Teilen des Herzes nicht mehr gewährleistet und es kommt zu Gewebeschädigungen, die zu Nekrose und Apoptose in den betroffenen Arealen führen. Dadurch kommt es zu einer myokardialen Dysfunktion, die sich bis zur Herzinsuffizienz hin entwickeln kann.
- [0004]** Therapieverfahren und Wirkstoffe, die die koronare Durchblutung und somit das Sauerstoffangebot verbessern, aber auch solche, die den Sauerstoffverbrauch senken, sind zur Behandlung von Symptomen der oben genannten Erkrankungen geeignet.
- [0005]** Dazu gehören die Dilatation größerer Koronargefäße, die Senkung der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes, die Senkung der intramyokardialen Wandspannung und die Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße in der systemischen Zirkulation.
- [0006]** Substanzen und Verfahren, die zu einer Erhöhung des Koronarflusses im Herzen und/oder zu einer Blutdrucksenkung führen, können therapeutisch genutzt werden (Forth, Henschler, Rummel; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; Urban & Fischer Verlag (2001), München).
- [0007]** Die oben beschriebenen Wirkungen können über die intrazelluläre Konzentration der sogenannten "second messenger" zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) gesteuert werden. Die intrazelluläre Konzentration von cGMP wird durch die Stimulation der löslichen bzw. membrangebundenen Guanylatzyklen erhöht. Die intrazelluläre Konzentration von cAMP kann durch die Aktivierung von sogenannten G Protein gekoppelten Rezeptoren moduliert werden. Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt zur Aktivierung von G Proteinen und damit zur Aktivierung bzw. Inhibition der Adenylatzyklase.
- [0008]** Am Abbau von intrazellulärem cAMP bzw. cGMP sind sogenannte Phosphodiesterasen beteiligt. Die Phosphodiesterasen werden nach ihren biochemischen bzw. pharmakologischen Eigenschaften in elf verschiedene Klassen unterteilt (Soderling and Beavo, Current Opinion in Cell Biology, (2000) 174–179; Francis et. al., Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. (2000) 1–52).
- [0009]** Die Phosphodiesterase 9A (PDE9A) ist eine cGMP-spezifische Phosphodiesterase. Das Enzym besitzt einen K_m -Wert (Michaelis-Menten Konstante) von 70 nM (Soderling et. al., J. Biol. Chem. (1998) 15553–15558), dies ist der niedrigste bekannte K_m -Wert für cGMP aller bekannten Phosphodiesterasen. Daher ist die PDE9A an der Aufrechterhaltung bzw. Regulation des basalen, intrazellulären cGMP-Spiegels beteiligt.
- [0010]** Die DNA- und Protein-Sequenzen für die Phosphodiesterase 9A sind aus der Maus (Soderling et. al., J. Biol. Chem. (1998) 15553–15558) und dem Menschen (Fisher et. al., J. Biol. Chem. (1998) 15559–15564; Guipponi et. al., Hum. Gen. (1998) 386–392) bekannt. Bisher konnten vier Spleißvarianten der PDE9A identifiziert werden (Guipponi et. al. Hum. Gen. (1998) 386–392).
- [0011]** In der Maus konnte eine Expression der PDE9A vor allem in der Niere, schwächer auch in Lunge und Leber nachgewiesen werden (Soderling et. al., J. Biol. Chem. (1998) 15553–15558). Beim Menschen konnte eine starke Expression vor allem in Milz, Niere, Darm, Prostata und Gehirn gezeigt werden, eine schwächere Expression wurde auch in anderen Organen wie Lunge, Leber, Herz und Pankreas nachgewiesen (Fisher et. al., J. Biol. Chem. (1998) 15559–15564; Guipponi et. al., Hum. Gen. (1998) 386–392).
- [0012]** Überraschenderweise wurde nun in der quantitativen Analyse der PDE9A mRNA-Expression im Menschen gefunden, dass eine deutliche Expression der PDE9A in humanen Koronararterien vorhanden ist (**Abb. 1** und **2**).
- [0013]** Die Expression der PDE9A in der humanen Koronararterie ist dabei überraschenderweise sogar noch ca. 2,7-fach höher als die Expression der Phosphodiesterase 5A in diesem Gewebe (**Abb. 2**).
- [0014]** Für die Phosphodiesterase 5A ist aus der Literatur eine Rolle bei Blutversorgung des Herzens bekannt. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von PDE5A-Inhibitoren zur Relaxation von Koronargefäßen führt (Traverse et. al., Circulation (2000) 2997–3002).
- [0015]** Die, auch im Vergleich zur PDE5A, hohe Expression der PDE9A in der humanen Koronararterie, sowie die extrem hohe Affinität der PDE9A zu cGMP (K_m -Wert 70 nM) weisen nun darauf hin, dass die Phosphodiesterase 9A eine sehr bedeutende Rolle bei der Kontraktion bzw. Relaxation von Koronararterien und damit bei der Steuerung der Durchblutung des Herzens besitzt.
- [0016]** Die Expression der PDE9A in Blutgefäßen weist damit auch auf eine Rolle der PDE9A bei der Kontrolle des Blutdrucks und der Regulation der peripheren Durchblutung hin.
- [0017]** Die Wirkung von PDE9A-Inhibitoren auf den Koronarfluss kann am isoliert perfundierten Langendorff-Herz überprüft werden. Ein Inhibitor der PDE9A senkt den Perfusionsdruck am Langendorff-Herz der Ratte.
- [0018]** Da die Expression des humanen Phosphodiesterase 9A in Koronararterien eine Bedingung für den Einsatz von Wirkstoffen, die die PDE9A hemmen, in Patienten mit koronaren Herzkrankheiten ist, schafft dieses Ergebnis die Voraussetzung für einen neuen Therapieansatz.
- [0019]** Aufgrund dieses neuen Ergebnis kamen wir zu dem Schluß, dass Substanzen, die die Phosphodiesterase 9A inhibieren, wegen der daraus resultierenden Erhöhung der intrazellulären cGMP-Konzentration und der damit verbundenen Erweiterung von Blutgefäßen, speziell Koronararterien (und der damit verbundenen Erhöhung des Koronarflusses),

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von stabiler und instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, Myokardinfarktprophylaxe, Herzinsuffizienz, plötzlichem Herztod, sowie Bluthochdruck, peripherer Durchblutungsstörungen und den Folgen der Atherosklerose beim Menschen eingesetzt werden können.

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung von Phosphodiesterase 9A Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder der Prophylaxe der oben genannten Krankheiten. 5

[0021] Inhibitoren im Sinne der Erfindung sind alle Substanzen, die eine Aktivierung bzw. die biologische Aktivität des Enzyms verhindern (inhibieren). Die Inhibition kann z. B. im unten beschriebenen cGMP-Assay gemessen werden. Besonders bevorzugte Inhibitoren sind niedermolekulare Substanzen.

[0022] Inhibition bedeutet für die Phosphodiesterase 9A eine mindestens 10%ige Abnahme der Aktivität bzw. eine mindestens 10%ige Zunahme der intrazellulären cGMP-Konzentration in einer Zelle, die die Phosphodiesterase 9A enthält. Inhibitoren können an aus geeignetem Gewebe gereinigter oder rekombinant exprimierter und gereinigter PDE9A getestet werden. Zusätzlich ist es möglich, die intrazelluläre cGMP-Konzentration einer Zelle, die die Phosphodiesterase 9A enthält, zu bestimmen. Bei diesen Zellen handelt es sich bevorzugt um Zellen aus der glatten Muskulatur von Gefäßen oder aus Zelllinien, die die PDE9A rekombinant exprimieren. 10

[0023] Dabei werden solche PDE9A-Inhibitoren bevorzugt, die im unten angegebenen Aktivitätstest mit einem IC_{50} von 1 μM , bevorzugt weniger als 0,1 μM inhibieren. 15

[0024] Vorzugsweise können die erfindungsgemäßen PDE9A-Inhibitoren die Blut/Hirn-Schranke nicht passieren und wirken systemisch und nicht zentral.

Kurzbeschreibung der Abbildungen 20

- 1.) Relative Expression der humanen Phosphodiesterase 9A in humanen Geweben (Daten Siehe Tabelle 1)
- 2.) Vergleich der relativen Expression der humanen PDE9A mit PDE5A in der humanen Koronararterie

Inhibition der cGMP-spezifischen PDE9A 25

[0025] Die Wirkung von PDE9A-Inhibitoren wird am isolierten Enzym getestet. Dazu kann zum Beispiel der Phosphodiesterase [3H]cGMP SPA Enzyme Assay Kit der Firma Amersham verwendet werden. Die Durchführung des Tests erfolgt nach Herstellerangaben.

[0026] Für die Charakterisierung von Testsubstanzen werden auf einer 96-Loch Mikrotiterplatte eine geeignete Verdünnung des Enzyms, verschiedene Konzentrationen des Inhibitors (Verdünnungsreihen typischerweise von 10^{-9} – 10^{-5} M), sowie [3H]cGMP (0,05 μCi pro Ansatz) für 15 min bei 30°C inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion werden die "SPA-Beads" hinzugefügt und die Mikrotiterplatte für 30 Sekunden geschüttelt. Nach 60 min erfolgt die Messung mit Hilfe eines für Mikrotiterplatten geeigneten Szintillations-Meßgerätes (z. B. 1450 MicroBeta, Wallac). 30

[0027] Der IC_{50} -Wert der Wirkung eines PDE9A-Inhibitors ist der Wert, bei dem 50% des cGMP-Abbaus durch die PDE9A inhibiert werden. 35

Quantifizierung der mRNA-Expression von PDE9A und PDE5A in humanen Geweben

[0028] Die relative Expression der PDE9A in humanen Geweben wird durch die Quantifizierung der mRNA mittels der Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (PCR) ermittelt (sog. TaqMan-PCR, Ileid et al., Genome Res 6 (10), 986–994). Gegenüber der klassischen PCR bietet die Echtzeit-PCR den Vorteil einer genaueren Quantifizierung durch Einführung eines zusätzlichen, fluoreszenzmarkierten Oligonukleotides. Diese sogenannte Sonde enthält am 5'-Ende den Fluoreszenzfarbstoff FAM (6-Carboxy-Fluorescein) und am 3'-Ende den Fluoreszenzquencher TAMRA (6-Carboxy-Tetramethylrhodamin). Während der Polymerasekettenreaktion wird in der TaqMan-PCR durch die 5'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM von der Sonde abgespalten und dadurch das vorher gequerrichte Fluoreszenzsignal erhalten. 40

[0029] Als Templat für die PCR wird käuflich erworbene Gesamt-RNA verwendet (Fa. Clontech). Im Falle der Koronararterien werden kleine Stücke (ca. 0,5 g) von explantierten Herzen vom Deutschen Herzzentrum Berlin erhalten und nach Homogenisierung die Gesamt-RNA hieraus mittels Phenol/Chloroform-Extraktion isoliert. Je 1 μg Gesamt-RNA wird zur Entfernung von Kontaminationen genomischer DNA mit 1 Unit DNase I (Fa. Gibco) für 15 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Inaktivierung der DNase I erfolgt durch Zugabe von 1 μl EDTA (25 mM) und nachfolgendem Erhitzen auf 65°C (10 min). Anschließend wird im selben Reaktionsansatz die cDNA-Synthese gemäß der Anleitung zum "SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit" (Fa. Gibco) durchgeführt und das Reaktionsvolumen mit dest. Wasser auf 200 μl aufgefüllt. 45

[0030] Für die PCR wird zu je 5 μl der verdünnten cDNA-Lösung 7,5 μl Primer/Sondenmix sowie 12,5 μl TaqMan Universal Master Mix (Fa. Applied Biosystems) gegeben. Die Endkonzentration der Primer ist jeweils 300 nM, die der Sonde 150 nM. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers für PDE9A lautet: 5'-TCCCGGCTACAACAA-CACGT-3' bzw. 5'-AGATGTCATTGTAGCGGACCG-3', die Sequenz der fluoreszenzmarkierten Sonde 5'-6FAM-CCA-GATCAATGCCCGCACAGAGCT-TAMRA-3'. Die Lage des Amplikons ist so gewählt, dass alle vier beschriebenen Spleißvarianten der PDE9A-mRNA (PDE9A₁₋₄) detektiert werden. Für die PDE5A lautet die Sequenz des "forward"-Primers: 5'-TGGCAAGGTTAAGCCTTTCAA-3', die des "reverse"-Primers: 5'-ATCTGCGTGTCTGGATCCC-3' und die Sequenz der Sonde 5'-FAM-ATGACGAACAGCTTTCTGGAAGCTTTTGTTCATCTT-TAMRA-3'. Auch hier ist die Lage des Amplikons auf der mRNA so gewählt, daß beide Spleißvarianten (PDE5A₁₋₂) detektiert werden. 50

[0031] Die PCR erfolgt auf einem ABI Prism SDS 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems) gemäß der Anleitung des Herstellers. Dabei werden standardmäßig 40 Zyklen durchgeführt. Für jedes Gewebe wird für jede Sonde ein sog. "threshold cycle" (Ct-Wert) erhalten. Der Ct-Wert entspricht dem Zyklus, in dem die Fluoreszenzintensität der freigesetzten Sonde das 10fache des Hintergrundsignals erreicht. Je niedriger der Ct-Wert, umso früher beginnt also die Amplifikation, d. h. 65

je mehr mRNA ist in der ursprünglichen Probe enthalten. Zum Ausgleich eventueller Schwankungen bei der cDNA-Synthese wird in allen untersuchten Geweben auch die Expression eines sog. "housekeeping genes" analysiert. Dieses sollte in allen Geweben ungefähr gleich stark exprimiert werden. Für die Normierung der PDE9A- bzw. PDE5A-Expression wird hierfür β -Actin verwendet. Die Sequenz des "forward"- bzw. "reverse" Primers für humanes cytosolisches β -Actin ist 5'-TCCACCTTCCAGCAGATGTG-3', und 5'-CTAGAAGCATTTGCGGTGGAC-3' die Sequenz der Sonde 5'-6FAM-ATCAGCAAGCAGGCAGTATGACGAGTCCG-TAMRA-3'. Die Auswertung der Daten erfolgt durch die sog. ddCt-Methode entsprechend der Anleitung zum ABI Prism SDS 7700 (Fa. Applied Biosystems). Für die graphische Darstellung der Gewebeverteilung der PDE9A-mRNA wird das Expressionsniveau des Gewebes mit dem höchsten Ct-Wert (= niedrigster Expression) willkürlich gleich 1 gesetzt und alle anderen Gewebe hierauf normiert.

Langendorff-Herz der Ratte

[0032] Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz schnell entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck (LVP) gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt. Die Zugabe von Prüfsubstanzen erfolgt in einer aufsteigenden Konzentrationsreihe (üblicherweise 10^{-9} M bis 10^{-6} M) mit Hilfe eines Perfusors.

PDE9A-Inhibitor Formulierungen

[0033] Die PDE9A-Inhibitoren können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

[0034] Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Strecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

[0035] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal, intravenös oder parenteral, insbesondere oral oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

[0036] Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwas 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielen wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

[0037] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzeldosen über den Tag zu verteilen.

DE 101 56 249 A 1

SEQUENCE LISTING

| | | |
|-------|---|----|
| <110> | Bayer AG | 5 |
| <120> | Regulation der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase 9A | 10 |
| <130> | Le A 35701 | 15 |
| <160> | 9 | 20 |
| <170> | PatentIn version 3.1 | 25 |
| <210> | 1 | 30 |
| <211> | 20 | |
| <212> | DNA | |
| <213> | Homo sapiens | 35 |
| <400> | 1 tcccggctac aacaacacgt | 40 |
| <210> | 2 | 45 |
| <211> | 21 | |
| <212> | DNA | |
| <213> | Homo sapiens | 50 |
| <400> | 2 agatgtcatt gtagcggacc g | 55 |
| <210> | 3 | 60 |
| | | 65 |

<211> 24
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 10 <400> 3
 ccagatcaat gcccgcacag agct

 15 <210> 4
 <211> 21
 20 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 25
 <400> 4
 tggcaagggt aagcctttca a
 30
 <210> 5
 35 <211> 20
 <212> DNA
 40 <213> Homo sapiens

 45 <400> 5
 atctgcgtgt tctggatccc

 50 <210> 6
 <211> 34
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

 60 <400> 6
 atgacgaaca gtttctggaa gcttttgtca tctt

 65

DE 101 56 249 A 1

<210> 7

<211> 20

5

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 7

tccaccttcc agcagatgtg

15

<210> 8

<211> 21

20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

25

<400> 8

ctagaagcat ttgcggtgga c

30

<210> 9

35

<211> 29

<212> DNA

40

<213> Homo sapiens

45

<400> 9

atcagcaagc aggcagtatg acgagtccg

50

55

60

65

Tabelle 1:

| PDE9A | RE | Ct | Ct β Actin |
|-------------|--------|-------|------------------|
| Makrophag | 0,12 | 36,51 | 17,66 |
| Thrombozyt | 1,00 | 34,96 | 19,18 |
| Prostata | 2,20 | 31,18 | 16,54 |
| Knochenm. | 9,06 | 31,63 | 19,03 |
| Fettgewebe | 10,78 | 32,47 | 20,12 |
| Herz | 29,04 | 30,03 | 19,11 |
| Uterus | 30,70 | 28,19 | 17,35 |
| Koronarart. | 61,39 | 30,7 | 20,46 |
| Thymus | 68,59 | 28,22 | 18,38 |
| Hoden | 68,59 | 27,82 | 18,14 |
| Plazenta | 80,45 | 28,03 | 18,58 |
| Lunge | 81,57 | 27,5 | 18,07 |
| Leber | 100,43 | 30,19 | 21,06 |
| Gehirn | 102,54 | 28,58 | 19,48 |
| Milz | 111,43 | 26,85 | 17,87 |
| Nebenniere | 123,64 | 28,38 | 19,55 |
| Dünndarm | 134,36 | 27,45 | 18,74 |
| Niere | 404,50 | 26,61 | 19,49 |
| Skelettm. | 526,39 | 25,07 | 18,33 |
| Kolon | 560,28 | 24,95 | 18,3 |

Patentansprüche

1. Verwendung von PDE9A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronaren Herzkrankheiten.
2. Verwendung von PDE9A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Bluthochdruck.
3. Verwendung von PDE9A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe peripherer Verschlusskrankheiten.
4. Verwendung von PDE9A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Atherosklerose.
5. Verwendung von Anspruch 1, wobei die koronaren Herzkrankheiten, stabile und instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Myokardinfarkt-prophylaxe, plötzlicher Herztod und Herzinsuffizienz sind.
6. Verwendung nach Anspruch 1-4, wobei der PDE9A-Inhibitor einen IC_{50} -Wert von weniger als $1 \mu M$ hat.
7. Verwendung nach Anspruch 1-4, wobei der PDE9A-Inhibitor einen IC_{50} -Wert von weniger als 100 nM hat.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

Abbildung 1

Expression von PDE9A in humanen Geweben
(normiert auf β -Actin, niedrigste Expression willkürlich = 1 gesetzt, ausgenommen Ct-Werte > 35)

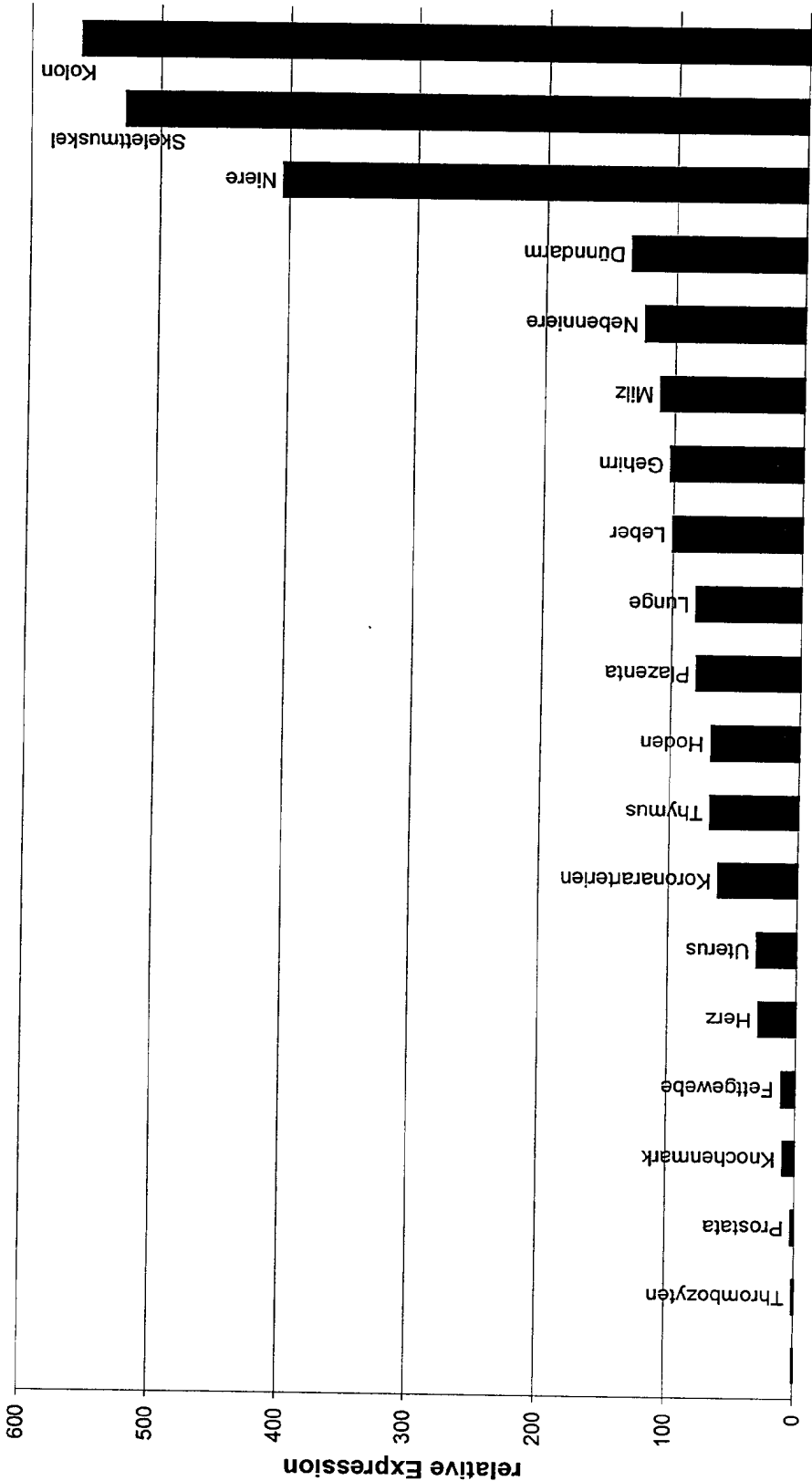


Abbildung 2

